Imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento de pacientes com COVID-19

Agosto/2020

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE/MS

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento de pacientes com COVID-19

Brasília – DF
Agosto de 2020

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento de pacientes com COVID-19

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar revisão rápida da literatura sobre a eficácia e a segurança da imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento de pacientes com COVID-19.

II. DOS FATOS

Trata-se da Nota nº 6142/22-012-600, de 10 de junho de 2020, encaminhada pela Embaixada da Ucrânia na República Federativa do Brasil, por meio do qual apresenta informações sobre a possibilidade de tratamento de pneumonia associada com a COVID-19 pelo medicamento à base de imunoglobulina humana (Bioven®), desenvolvido pela empresa ucraniana Biopharma.

O assunto foi encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE/MS, tendo em vista sua competência de atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec.

III. DA ANÁLISE

Atualmente, existem poucas opções de tratamento para o COVID-19 e as evidências disponíveis ainda requerem cautela, refletindo em uma necessidade de explorar opções terapêuticas já existentes, enquanto as novas terapias ainda estão sendo desenvolvidas [(1)]. O quadro de extensa inflamação que se desencadeia em pacientes COVID-19 tem se caracterizado como um grande desafio para os pacientes e para os profissionais que o estão assistindo. Para tanto, a busca pela redução da resposta imunológica do indivíduo frente à infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido uma das estratégias terapêuticas mais empregadas [(2,3)].

Dentre os fármacos utilizados na tentativa de modular esta reação imunológica e reduzir o dano inflamatório, citam-se: os inibidores ou bloqueadores de interleucina-, principalmente a 6 e a 2; os inibidores da via Janus kinase; os corticoides; a imunoglobulina hiperimune e a imunoglobulina humana intravenosa [*intravenous immunoglobulin* (IVIG)]. Estes medicamentos, geralmente, são administrados de forma combinada com antivirais, antibióticos, anticoagulantes e outros mais [(2–6)].

O IVIG é uma tecnologia derivada do plasma de milhares de doadores e já está em uso há algum tempo, sendo altamente eficaz para a prevenção de infecções em pacientes com deficiências imunológicas e no tratamento de infecções crônicas [(1,3,5,7)]. A experiência com o uso do IVIG no tratamento da COVID-19 ainda é limitada [(1,3)], mas o seu emprego se baseia na sua capacidade para modular a inflamação [(1,3,5,7)], embora o seu mecanismo de ação ainda não esteja tão bem elucidado e tende a envolver muitas vias [(1,3,7,8)]. Alguns estudos de relato de casos tem registrado o uso do IVIG no tratamento da COVID-19 e sugerindo resultados animadores, principalmente naqueles pacientes em estado grave, com comprometimento pulmonar, alterações nos exames radiológicos e necessidade de suporte respiratório [(9–12)].

Mesmo acreditando que IVIG seja uma opção terapêutica que demonstra potencial favorável na modulação da resposta inflamatória dos pacientes com COVID-19, alguns autores tem reforçado a necessidade de estudos clínicos que possam elucidar estes achados e contribuir com evidências mais robustas sobre a eficácia e a segurança do IVIG no tratamento da COVID-19 [(4,6,8,13)].

O objetivo desta nota técnica é avaliar, por meio da análise descritiva de estudos provenientes da literatura médica, a eficácia, a efetividade e a segurança da imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento de pacientes com COVID-19.

Pergunta de pesquisa

Foi elaborada uma pergunta de pesquisa, segundo a estratégia PICO, para balizar uma busca estruturada na literatura médica.

P: Indivíduos com COVID-19

I: Imunoglobulina humana intravenosa (IVIG)

C: Sem restrições

O: Relacionados a eficácia, a efetividade e a segurança

Segundo os elementos apresentados para a construção da estratégia, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a eficácia, a efetividade e a segurança da imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento de pacientes com COVID-19?

Bases de dados utilizadas e estratégias de busca

Foi conduzida uma busca estruturada em 21/07/2020 nas seguintes bases de dados: PubMed; Embase® e Cochrane, enquanto no ClinicalTrials.gov foi realizada no dia 24/07/2020. As estratégias de busca em cada base e o número de registros recuperados estão descritos na **TABELA 1**.

TABELA 1. BASES DE DADOS, ESTRATÉGIAS DE BUSCA E PUBLICAÇÕES OU REGISTROS RECUPERADOS.

Bases	Estratégia de Busca	Resultados
PubMed (MEDLINE) 21/07/2020	((((((("COVID-19" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19")) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) OR ("pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept])) OR (("pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related"))) AND (Immunizations, Passive OR Passive Immunization OR Passive Immunizations OR Passive Antibody Transfer OR Antibody Transfer, Passive OR Antibody Transfers, Passive OR Passive Antibody Transfers OR Transfer, Passive Antibody OR Transfers, Passive Antibody OR Passive Transfer of Immunity OR Serotherapy OR Serotherapies OR Immunotherapy, Passive OR Passive Immunotherapy OR Immunotherapies, Passive OR Passive Immunotherapies OR Immunoglobulin Therapy OR Therapy, Immunoglobulin OR Immunoglobulin Therapies OR Therapies, Immunoglobulin OR Normal Serum Globulin Therapy)) AND ((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) OR ((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]))	112
EMBASE 21/07/2020	#1 ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp) #2 'immunoglobulin'/exp #3 #1 AND #2	541
Cochrane 21/07/2020	#1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees #2 covid-19 #3 novel coronavirus #4 2019 novel coronavirus #5 {OR #1-#4} #6 MeSH descriptor: [Immunization, Passive] explode all trees #7 #5 AND #6	02

ClinicalTrials.gov 24/07/2020	“covid-19” OR “coronavirus” OR “coronavirus infection” AND “intravenous immunoglobulin” OR “normal intravenous immunoglobulin”	25
Total		**680**

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios estabelecidos de inclusão e seleção de estudos neste relatório foram: (i) revisões sistemáticas ou não; (ii) ensaios clínicos randomizados ou não e (iii) estudos de coorte, caso controle ou série de casos em que se avaliassem a eficácia, a efetividade ou a segurança da IVIG em pacientes com COVID-19.

Seleção das evidências

Ao todo, foram identificadas 680 referências por meio da busca nas bases descritas. Após a avaliação por título e resumo e exclusão de duplicatas, foram selecionados, de acordo com os critérios declarados, quatro publicações para inclusão nesta nota técnica. Além disso, foram identificados 11 registros de ensaios clínicos no ClinicalTrials.gov, sendo quatro em fase de recrutamento e o restante ainda sem iniciar este processo, que preencheram os critérios de inclusão da pergunta PICO. Nenhum destes estudos possui algum tipo de resultado publicado. Na **TABELA 2**, foram compilados em um quadro um resumo das principais características destes registros.

TABELA 2. REGISTROS DE ENSAIOS CLÍNICOS RECUPERADOS.

Título	Situação	Fase do estudo	Intervenções	Número estimado de participantes	Faixa etária	Identificador
Study to Evaluate the Safety and Efficacy of High Dose Intravenous Immune Globulin (IVIG) Plus Standard Medical Treatment (SMT) Versus SMT Alone in Participants in Intensive Care Unit (ICU) With Coronavirus Disease (COVID-19)	Não iniciou o recruta-mento	2	GAMUNEX-C (imunoglobu-lina humana intravenosa) e tratamento médico padrão	100	Maiores de 18 anos	NCT04480424

Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SAB-185 in Ambulatory Participants With COVID-19	Não iniciou o recruta-mento	1	SAB-185 (imunoglobu-lina humana intravenosa) e salina normal	21	18 a 60 anos	NCT04469179
Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SAB-185 in Healthy Participants	Não iniciou o recruta-mento	1	SAB-185 (imunoglobu-lina humana intravenosa) e salina normal	28	18 a 60 anos	NCT04468958
Study to Evaluate the Safety and Efficacy of High Dose IVIG in Hospitalized Participants With Coronavirus Disease (COVID-19)	Não iniciou o recruta-mento	2	IVIG e tratamento médico padrão	100	Maiores de 18 anos	NCT04432324
Study of Standard of Care Plus Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Compared to Standard of Care Alone in the Treatment of COVID-19 Infection	Recru-tando	4	Octagam (imunoglobu-lina humana intravenosa)	40	Maiores de 18 anos	NCT04411667
Normal human immunoglobulins (IVIG) in patients aged 75 years and over, COVID-19 with severe acute respiratory failure (GERONIMO 19)	Recru-tando	2	IVIG	35	Maiores de 75 anos	NCT04403269

Octagam 10% Therapy in COVID-19 Patients With Severe Disease Progression	Recru-tando	3	Octagam 10% (imunoglobu-lina humana intravenosa) e placebo	208	Maiores de 18 anos	NCT04400058
Convalescent Plasma vs Human Immunoglobulin to Treat COVID-19 Pneumonia	Recru-tando	3	Plasma do paciente convalescent e COVID-19 e Imunoglobu-lina humana	500	16 a 90 anos	NCT04381858
Polyvalent Immunoglobulin in COVID-19 Related ARds (ICAR)	Recru-tando	3	Imunoglobu-lina humana e placebo	138	Maiores de 18 anos	NCT04350580
Treatment of Acute Severe 2019-nCoV Pneumonia With Immunoglobulin From Cured Patients	Não iniciou o recruta-mento	NA	Imunoglobulina de pacientes curados e γ-Globulina (imunoglobu-lina humana intravenosa)	10	Maiores de 18 anos	NCT04264858
The Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia	Não iniciou o recruta-mento	2/3	Imunoglobu-lina intravenosa e cuidado padrão	80	Maiores de 18 anos	NCT04261426

Fonte: ClinicalTrials.gov, em 24/07/2020.

IVIG = imunoglobulina humana intravenosa; NA = não aplicável; γ-Globulina = gama globulina

SÍNTESE DOS RESULTADOS

A seguir, estão identificadas, sistematizadas e descritas as publicações incluídas, que consiste em uma revisão rápida e três estudos de séries de casos.

Zhang *et al.*, 2020 (14) realizaram uma revisão rápida com o objetivo de verificar se há benefícios no tratamento com IVIG em crianças com COVID-19 e em estado grave. Considerando a escassez de estudos para esta faixa etária e para a terapia escolhida

como objeto de pesquisa, os autores também consideraram pacientes adultos com COVID-19, síndrome respiratória aguda grave (SARS) ou síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), com o intuito de auxiliar como evidência indireta. Ao final, foram incluídos seis estudos, totalizando 198 pacientes. Dos que consideraram pacientes com COVID-19, foram dois estudos de série de casos em adultos. Em um deles, apresentando 109 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), foi relatado que a maioria dos indivíduos usava antibióticos e tratamento antiviral, e mais da metade receberam terapia com glicocorticoides e IVIG. De acordo com os autores, o tratamento com antivírus, glicocorticoide ou IVIG na sobrevida dos pacientes não apresentou efeito significativo. Já no outro estudo, com três pacientes adultos com COVID-19, os resultados apontaram que com uma alta dose de IVIG (25 g/dia por cinco dias) administrada no início do desconforto respiratório houve recuperação clínica e radiográfica satisfatória, bloqueando a progressão da doença e a melhora dos pacientes. No entanto, para os autores, a eficácia e a segurança do IVIG permanecem incerto, necessitando de mais estudos, com amostragem maior e qualidade metodológica superior, sem afetar tanto nos resultados. Ou seja, os autores concluíram nesta revisão que as evidências de eficácia e segurança foram insuficientes e que não há como sugerir o uso de IVIG em crianças com COVID-19 em estado grave.

Chen *et al.,* 2020 (15) relataram a história epidemiológica, o diagnóstico clínico, o tratamento e as características clínicas antes, durante e após o tratamento de nove casos de COVID-19, sendo oito adultos e um adolescente. Destes, quatro apresentaram um quadro de infecção grave e foram tratados com interferon alfa - 2b (10 milhões de unidades internacionais diariamente), comprimidos de lopinavir e ritonavir (800/200 mg diariamente), metilprednisolona (40 mg/dia), cloridrato de moxifloxacina (0,4 g/dia) e oxigenoterapia nasal de alto fluxo. Além disso, foram empregadas IVIG adicional (200mg/kg/dia) e timalfasina (1,6mg duas vezes por semana) para melhorar a imunidade em dois pacientes. Por fim, a medicina tradicional chinesa foi usada para prevenir e tratar a fibrose pulmonar em três dentre estes quatro pacientes. Segundo os autores, durante e após o tratamento, as lesões pulmonares melhoraram de forma consistente, apresentando recuperação e evolução de alguns parâmetros laboratoriais, como PCR, pCO_2 e pO_2. Nenhum paciente foi a óbito.

Mohtadi et al., 2020 [16] investigaram os efeitos da administração de IVIG em cinco pacientes com COVID-19 e com sintomas graves, admitidos no hospital em abril deste ano, no Irã. Todos os pacientes iniciaram com uma terapia combinada de antiviral, antibiótico e antiparasitário, dentre outros procedimentos hospitalares, como a intubação. Após alguns poucos dias de hospitalização, as condições clínicas dos pacientes pioraram e as lesões pulmonares progrediram. Diante disso, corticoide e IVIG (25 a 30 g/dia durante cinco dias) foram administrados. Ao final do quinto dia, os sintomas clínicos dos pacientes foram melhorando até que receberam alta hospitalar. Para os autores, altas doses de terapia IVIG (0,3 a 0,5 g/kg por cinco dias) nos estágios iniciais de deterioração clínica da doença pode melhorar a condição clínica e o nível de saturação de O_2, impede a progressão e acelera a recuperação das lesões

pulmonares em pacientes com COVID-19 nos quais os tratamentos padrão falharam. Contudo, os autores também mencionam sobre a necessidade de estudos com mais participantes e com grupo comparador, colaborando com mais evidências e podendo confirmar essas observações.

Sheianov et al., 2020 [17] descreveram três casos de COVID-19 grave tratado com uma combinação de pulsoterapia com metilprednisolona e IVIG. Todos os pacientes iniciaram com uma terapia combinada de antiviral, antibiótico e antiparasitário, dentre outras intervenções clínicas. Após alguns dias e de sucessivas alterações na terapia medicamentosa, com a prescrição, inclusive, de um anticorpo monoclonal, as condições clínicas dos pacientes pioraram e as lesões pulmonares progrediram. Diante disso, a pulsoterapia com metilprednisolona e IVIG (20 g/dia durante três dias) foram administrados. Ao final, os sintomas dos pacientes foram melhorando, até que receberam alta em boas condições clínicas, com testes de *swab* negativos para SARS-CoV-2. Desta forma, os autores concluem que a pulsoterapia com altas doses de metilprednisolona e IVIG foi associada a rápida eliminação da insuficiência respiratória, melhora das manifestações clínicas da síndrome de liberação de citocinas e reversão das alterações dos exames de imagem pulmonar em pacientes com COVID-19 grave. Além disso, relatam que a pulsoterapia com metilprednisolona em combinação com IVIG foi segura e bem tolerada. Por fim, os autores afirmam que a eficácia e a segurança da metilprednisolona e do IVIG, usados separadamente ou em combinação, requerem avaliação adicional em estudos controlados e randomizados.

IV. CONCLUSÕES

A imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) tem sido utilizada em alguns pacientes com COVID-19 em estado grave, apresentando, inclusive, comprometimento pulmonar. Alguns estudos têm sugerido que o IVIG propicia grandes benefícios para o paciente ao agir modulando o processo inflamatório mediado pela resposta imunológica do indivíduo frente à presença do SARS-Cov-2, impactando positivamente em seu quadro clínico e favorecendo a sua alta hospitalar, além de ser um medicamento que tem se apresentado seguro para estes pacientes, apesar dos seus possíveis efeitos adversos, principalmente quando administrado em altas doses. No entanto, estes achados favoráveis ao uso do IVIG em pacientes com COVID-19 grave são oriundos de estudos observacionais de relatos de caso ou de séries de caso e, mesmo nestas publicações, alguns destes autores se juntam a outros tantos e reforçam a necessidade de estudos clínicos, com uma amostra maior de participantes, com qualidade metodológica superior e que sejam capazes de produzir evidências mais robustas acerca da eficácia, da efetividade e da segurança do IVIG no tratamento dos pacientes com COVID-19.

IV. REFERÊNCIAS

1. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! Clin Immunol. 2020 Jul;216:108459.

2. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'Callaghan A, Pardos-Gea J, Quintana A, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. Autoimmun Rev. 2020 Jul;19(7):102569.

3. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol. 2020 Jun;215:108448.

4. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. 2020 Jun;80(6):607–13.

5. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 May 10;21(9). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms21093377

6. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:59–73.

7. Kwak-Kim J, Ota K, Sung N, Huang C, Alsubki L, Lee S, et al. COVID-19 and immunomodulation treatment for women with reproductive failures. J Reprod Immunol. 2020 Jun 12;141:103168.

8. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virol Sin. 2020 Jun;35(3):266–71.

9. Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, Annunziata A, Di Spirito V, Novella C, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. IDCases. 2020 May 16;e00794.

10. Shi H, Zhou C, He P, Huang S, Duan Y, Wang X, et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr 13;105974.

11. Sánchez Cadena AD, Negreira Caamaño M, Pérez Serrano R, Porras Leal ML. Intravenous immunoglobulins: A therapeutic alternative to consider in kidney transplant patients with COVID-19. Nefrologia [Internet]. 2020 May 25; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.003

12. Daneshpazhooh M, Soori T, Isazade A, Noormohammadpour P. Mucous membrane pemphigoid and COVID-19 treated with high-dose intravenous immunoglobulins: a case report. J Dermatolog Treat. 2020 Aug;31(5):446–7.

13. Peng F, Tu L, Yang Y, Hu P, Wang R, Hu Q, et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. Can J Cardiol. 2020 Jun;36(6):915–30.

14. Zhang J, Yang Y, Yang N, Ma Y, Zhou Q, Li W, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review. Ann Transl Med. 2020 May;8(10):625.

15. Chen Q, Quan B, Li X, Gao G, Zheng W, Zhang J, et al. A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019. J Med Virol. 2020 Jun;92(6):683–7.

16. Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S, Sara Ansari, Shafiee E, Bastani E, et al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: A case series. Virology. 2020 May 25;548:1–5.

17. Sheianov MV, Udalov YD, Ochkin SS, Bashkov AN, Samoilov AS. Pulse Therapy With Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in the Management of Severe Tocilizumab-Resistant COVID-19: A Report of Three Clinical Cases. Cureus. 2020 Jul 7;12(7):e9038.